

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005年6月30日 (30.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/058805 A1(51) 国際特許分類⁷: C07C 269/06, 271/14, C07F 9/36, 9/58, 9/655, 9/6553, C07B 53/00 // C07M 7:00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/009392

(22) 国際出願日: 2004年6月25日 (25.06.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2003-420105
2003年12月17日 (17.12.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友化学株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目27番1号 Tokyo (JP).

(71) 出願人 および

(72) 発明者 (日本, 米国についてのみ): 竹本 佳司 (TAKEMOTO, Yoshiji) [JP/JP]; 〒5200827 滋賀県大津市池の里29-16 Shiga (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— すべての指定国のための不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則4.17(v)).

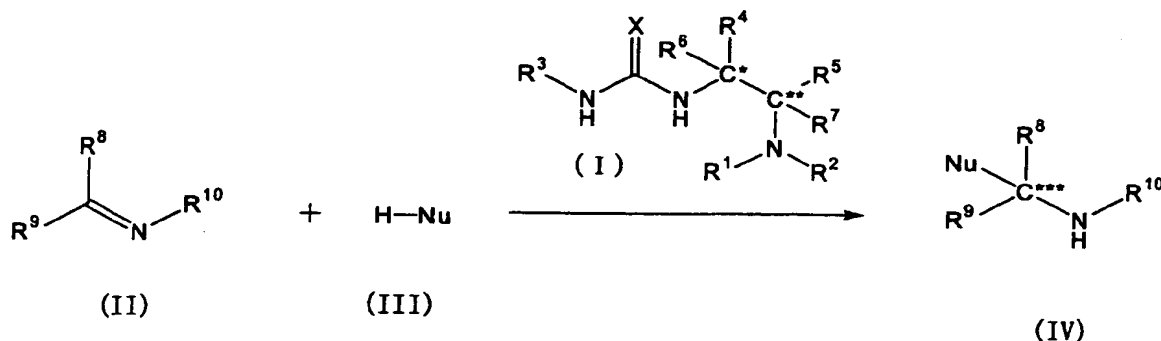
添付公開書類:

— 国際調査報告書
— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE AMINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 光学活性アミン化合物の製造方法



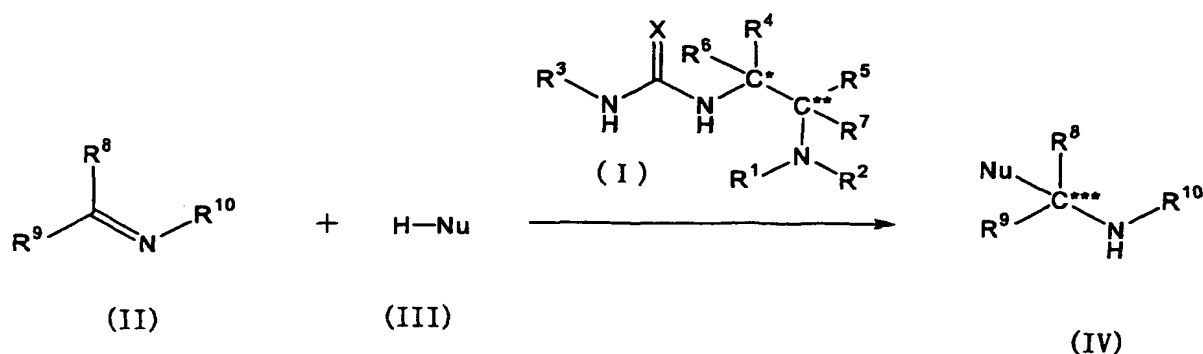
(57) Abstract: A process for producing an optically active amine compound (IV), characterized in that nucleophilic addition of nucleophilic agent (III) to imine compound (II) is carried out in the presence of asymmetric urea compound (I). An advantageous process for producing an optically active amine compound is provided through the development of an asymmetric nucleophilic addition reaction to imine compound using a nonmetallic asymmetric catalyst whose burden on environment is slight. (I)-(IV) wherein X is an oxygen atom or sulfur atom; C*, etc. are each an asymmetric carbon; each of R¹ and R² is a lower alkyl, etc.; R⁴ and R⁵ may cooperate with each other to form cyclohexane, etc.; R³ is a substituted or unsubstituted aryl, etc.; each of R⁶ and R⁷ is a hydrogen atom, etc.; each of R⁸ and R⁹ is a substituted or unsubstituted aryl, etc.; R¹⁰ is -P(=O)R¹⁵R¹⁶ (wherein each of the marks is a substituted or unsubstituted aryl, etc.), etc.; and Nu is -C(NO₂)R²⁷R²⁸ (wherein each of the marks is a hydrogen atom, etc.), etc.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、不斉尿素化合物 (I) の存在下、イミン化合物 (II) に求核試薬 (III) を求核付加させることを特徴とする、光学活性アミン化合物 (IV) の製造方法に関する。本発明は、環境への負担が少ない非金属の不斉触媒によるイミン化合物への不斉求核付加反応を開発し、光学活性アミン化合物の有利な製造方法を提供する。



〔式中、Xは酸素原子または硫黄原子を示し、C*等是不斉炭素を示し、R¹及びR²は低級アルキル基等を示し、R⁴及びR⁵は一緒になってシクロヘキサン等を形成してもよく、R³は置換基を有していてもよいアリール基等を示し、R⁶及びR⁷は水素原子等を示し、R⁸及びR⁹は置換基を有していてもよいアリール基等を示し、R¹⁰は-P(=O)R¹⁵R¹⁶(式中、各記号は置換基を有していてもよいアリール基等を示す。)等を示し、Nuは-C(NO₂)R²⁷R²⁸(式中、各記号は水素原子等を示す。)等を示す。〕

明細書

光学活性アミン化合物の製造方法

技術分野

本発明は、不斉尿素化合物を不斉触媒として用いる光学活性アミン化合物の製造方法に関する。

背景技術

イミン化合物への不斉求核付加反応により得られる光学活性アミン化合物は、アミン類、アミノ酸、医薬、農薬、食品添加物等の有用な合成中間体である (Chemistry Letters, 2002年, 第31巻, 第3号, p. 276-277 参照)。

これまでに、イミン化合物への不斉求核付加反応による光学活性アミン化合物の合成例が幾つか報告されているが、それらは金属触媒を用いているものであり、金属廃液の処理が必要となるなど、環境上問題となるものであった (Chemistry Letters, 2002年, 第31巻, 第3号, p. 276-277; Angewandte Chemie International Edition, 1999年, 第38巻, p. 3504-3506; Synlett, 2001年, p. 980-982; Journal of the American Chemical Society, 2001年, 第123巻, 第24号, p. 5843-5844; Angewandte Chemie International Edition, 2001年, 第40巻, p. 2992-2995 参照)。

20 発明の開示

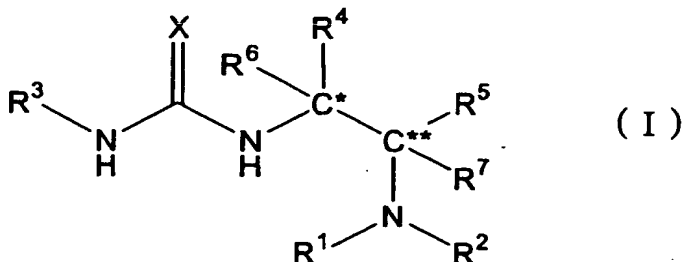
本発明が解決しようとする課題は、環境への負担が少ない非金属の不斉触媒によるイミン化合物への不斉求核付加反応を開発することにより、アミン類、アミノ酸、医薬、農薬、食品添加物等の合成中間体として有用な光学活性アミン化合物の有利な製造方法を提供することである。

25 本発明者は、上記課題を解決するため、求核付加反応の非金属不斉触媒として、求核試薬を活性化する酸性部位と塩基性部位とが光学活性な足場に同時に結合する化合物に着目し、鋭意研究を行った。その結果、不斉尿素化合物を非金属不斉触媒として用いることにより、イミン化合物への求核付加反応が、高収率、高立

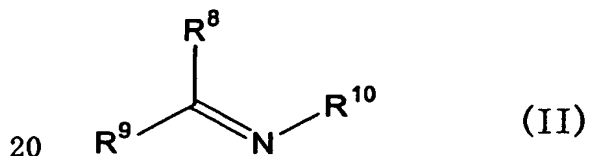
体選択的に進行することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下のとおりである。

(1) 一般式 (I) :



- 5 [式中、Xは酸素原子または硫黄原子を示し；C*およびC**はそれぞれ独立して不斉炭素を示し；R¹およびR²は同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいはR¹とR²が結合する窒素原子と一緒に、置換基を有していてもよい脂肪族複素環（当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよく；R³は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し；R⁴およびR⁵は同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく；R⁶およびR⁷は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。] で表される化合物（以下、不斉尿素化合物（I）ともいう。）またはその塩の存在下、一般式（II）：



- 〔式中、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置

換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基または置換基を有していてもよいヘテロ原子、シアノ基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ または $-\text{COR}^{14}$ （ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、同一または異なって

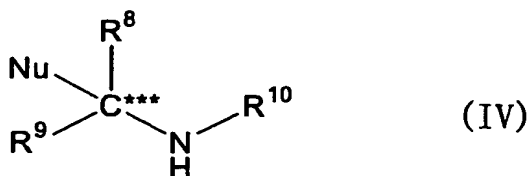
5 水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{12} と R^{13} が結合する窒素原子と一緒に、置換基を有していてもよい脂肪族複素環（当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよい。）を示すか、あるいは

10 R^8 と R^9 が結合する炭素原子と一緒に、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく； R^{10} は $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{COR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{SiR}^{24}\text{R}^{25}\text{R}^{26}$ （ここで、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）

15 置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基またはアリル基を示す。但し、 R^8 と R^{10} は、それぞれ結合する炭素原子および窒素原子と一緒に、置換基を有していてもよい複素環を形成してもよい。）で表される化合物（以下、イミン化合物（II）ともいう。）またはその塩に、一般式（III）： $\text{H}-\text{Nu}$ （III）〔式中、 Nu は $-\text{C}(\text{NO}_2)\text{R}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{CR}^{29}(\text{COR}^{30})(\text{COR}^{31})$ 、 $-\text{OR}^{32}$ 、 $-\text{SR}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ （ここで R^{27} 、

20 R^{28} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{34} と R^{35} は結合する窒素原子と

一緒になって置換基を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよく； R^{29} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有するヘテロ原子を示し； R^{30} および R^{31} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を示す。)、アジド基またはシアノ基を示す。) で表される求核試薬 (以下、求核試薬 (III) ともいう。) を反応させることを特徴とする、一般式 (IV) :



10 (式中、 C^{***} は不斉炭素を示し、他の各記号は前記と同義を示す。) で表される化合物 (以下、光学活性アミン化合物 (IV) ともいう。) またはその塩の製造方法。

(2) Xが硫黄原子である、上記 (1) 記載の製造方法。

15 (3) R^4 および R^5 が、 R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンを形成する、上記 (1) または (2) 記載の製造方法。

(4) R^4 および R^5 が、 R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にシクロヘキサンを形成し、かつ R^6 および R^7 が水素原子である、上記 (3) 記載の製造方法。

20 (5) C^* および C^{**} の絶対立体配置が、共にS配置であるか、または共にR配置である、上記 (4) 記載の製造方法。

(6) R^{10} が $-P(=O)R^{15}R^{16}$ (ここで、各記号は前記と同義を示す。) である、上記 (1) ~ (5) のいずれかに記載の製造方法。

25 (7) R^{10} が $-CO_2R^{18}$ (ここで、 R^{18} は前記と同義を示す。) である、上記 (1) ~ (5) のいずれかに記載の製造方法。

(8) R^8 が水素原子であり、かつ R^9 が置換基を有していてもよい低級アルキル

基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、上記(1)～(7)のいずれかに記載の製造方法。

(9) 求核試薬が $\text{HC}(\text{NO}_2)\text{R}^{27}\text{R}^{28}$ (ここで、各記号は前記と同義を示す。) で表される、上記(1)～(8)のいずれかに記載の製造方法。

- 5 (10) R^{27} が水素原子であり、かつ R^{28} が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、上記(9)記載の製造方法。

(11) 塩化メチレン、トルエン、テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサンから選ばれる少なくとも一種の溶媒中で行うことを特徴とする、上記(1)～

- 10 (10)のいずれかに記載の製造方法。

発明の詳細な説明

以下、本発明を詳細に説明する。

まず、本明細書で使用している各記号の定義を行う。

- 15 本発明におけるアルキルにおいて、語頭(例えば、イソ、ネオ、sec-, tert-など)を付していない限り直鎖状であり、例えば単にプロピルとあれば、直鎖状のプロピルのことである。

R^{29} に示される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、好ましくは塩素原子または臭素原子である。

- 20 R^{30} および R^{31} に示される「低級アルキル基」としては、炭素数1～12の直鎖または分枝のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等が挙げられ、好ましくはメチル、エチルまたはプロピルである。

- 25 R^{30} および R^{31} に示される「低級アルコキシ基」としては、アルキル部分が上記で定義された「低級アルキル基」であるアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、

ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ等が挙げられ、好ましくはメトキシまたはエトキシである。

R³⁰およびR³¹に示される「モノー低級アルキルアミノ基」としては、アルキル部分が上記で定義された「低級アルキル基」であるモノーアルキルアミノ基、
5 例えばN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N-ブチルアミノ、N-イソブチルアミノ、N-sec-ブチルアミノ、N-tert-ブチルアミノ、N-ペンチルアミノ、N-イソペンチルアミノ、N-ネオペンチルアミノ、N-ヘキシルアミノ、N-ヘプチルアミノ、
10 N-オクチルアミノ、N-ノニルアミノ、N-デシルアミノ、N-ウンデシルアミノ、N-ドデシルアミノ等が挙げられる。

R³⁰およびR³¹に示される「ジー低級アルキルアミノ基」としては、アルキル部分が上記で定義された、同一または異なる「低級アルキル基」であるジールキルアミノ基、例えばN, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N, N-ジプロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N, N-ジブチルアミ
15 ノ、N, N-ジイソブチルアミノ、N, N-ジーsec-ブチルアミノ、N, N-ジーtert-ブチルアミノ、N, N-ジペンチルアミノ、N, N-ジイソペンチルアミノ、N, N-ジネオペンチルアミノ、N, N-ジヘキシルアミノ、N, N-ジヘプチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-メチル-N-プロ
ピルアミノ、N-メチル-N-イソプロピルアミノ、N-メチル-N-ブチルア
20 ミノ、N-メチル-N-イソブチルアミノ、N-メチル-N-sec-ブチルアミノ、N-メチル-N-tert-ブチルアミノ、N-メチル-N-ペンチルアミノ、N-メチル-N-イソペンチルアミノ、N-メチル-N-ネオペンチルアミノ、N-メチル-N-ヘキシルアミノ、N-メチル-N-ヘプチルアミノ、N-メチル-N-オクチルアミノ、N-メチル-N-ノニルアミノ、N-メチル-N-
25 N-デシルアミノ、N-メチル-N-ウンデシルアミノ、N-メチル-N-ドデシルアミノ等が挙げられる。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、
R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R

R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} に示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」としては、上記で定義された「低級アルキル基」と同じアルキル基が挙げられる。

当該低級アルキル基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、低級アルコキシ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、モノー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ジー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ハロゲン原子（上記で定義したものと同一ものが例示される）、アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、 α -または β -ナフチルメトキシ等）、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR^{36}$ （ここで、 R^{36} は上記で定義したものと同一低級アルキル基を示す）等が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合

5
10

は同一または異なっているもよい。

R^{10} に示される「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」の「低級アルコキシ基」としては、上記で定義された「低級アルコキシ基」と同じアルコキシ基が挙げられる。

15

当該アルコキシ基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよい低級アルキル基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合

20

は同一または異なっているもよい。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} に示される「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、炭素数6～20のアリール基、例えばフェニル、1-または2-ナフチル、ビフェニル、

25

ビナフチル等が挙げられる。

当該アリール基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、低級アルキル基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、

低級アルコキシ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、モノー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ジー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ハロゲン原子（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ハロアルキル基（ハロゲン原子が1個または2個以上置換した低級アルキル基、例えばトリフルオロメチル等）、アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、 α -または β -ナフチルメトキシ等）、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{COOR}^{36}$ （ここで、 R^{36} は上記と同義を示す）等が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異な

5 10 15 20 25

っている。上記に示される「置換基を有していてもよいアリール基」の「置換基」としては、アルキル基、ハロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{COOR}^{36}$ （ここで、 R^{36} は上記と同義を示す）等が好ましく、ハロアルキル基等がより好ましい。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} に示される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、上記で定義された「低級アルキル基」の任意の位置に上記で定義された「アリール基」が置換して形成されるアラルキル基、例えばベンジル、1-または2-フェネチル、1-、2-または3-フェニルプロピル、1-または2-ナフチルメチル、ベンゾヒドリル、トリチル等が挙げられる。

15 20 25

当該アラルキル基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異なっている。

R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} に示される「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘ

テロアリール基」としては、例えば炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含む5～10員の芳香性を有する複素環基、及びその縮合ヘテロ環基等が挙げられる。例えば2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、1-、2-又は3-ピロリル、1-、2-、4-又は5-イミダゾリル、2-、4-又は5-オキサゾリル、2-、4-又は5-チアゾリル、1-、3-、4-又は5-ピラゾリル、3-、4-又は5-イソオキサゾリル、3-、4-又は5-イソチアゾリル、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3, 4又は5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1, 2又は4-イル、1H-テトラゾール-1又は5-イル、2H-テトラゾール-2又は5-イル、2-、3-又は4-ピリジル、2-、4-又は5-ピリミジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-インドリル、2-、3-、4-、5-、6-又は7-ベンゾフリル、2-、3-、4-、5-、6-又は7-ベンゾチエニル、1-、2-、4-、5-、6-又は7-ベンズイミダゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-イソキノリル等が挙げられる。

当該ヘテロアリール基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異なってもよい。

20 R^3 に示される「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「置換基」としては、アルキル基、ハロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR^{36}$ （ここで、 R^{36} は上記と同義を示す）等が好ましい。

R^8 および R^9 に示される「置換基を有していてもよい低級アルケニル基」の「低級アルケニル基」としては、炭素数2～10の直鎖または分枝のアルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、アリル、1-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル等が挙げられ、好ましくはエテニルである。

当該低級アルケニル基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのよ

うな置換基としては、低級アルコキシ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、モノー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ジー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ハロゲン原子（上記で定義したものと同一ものが例示される）、アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、 α -または β -ナフチルメトキシ等）、
5 アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{COOR}^{36}$ （ここで、 R^{36} は上記で定義したものと同一低級アルキル基を示す）、置換基を有していてもよいアリール基（上記で定義したものと同一ものが例示される）等が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上
10 の場合は同一または異なってもよい。

R^8 および R^9 に示される「置換基を有していてもよい低級アルケニル基」の好ましい態様としては、例えば、2-フェニルエテニル等が挙げられる。

R^8 および R^9 に示される「置換基を有していてもよいヘテロ原子」の「ヘテロ原子」としては、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

15 当該ヘテロ原子が有していてもよい置換基としては、例えば上記で定義された「置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「置換基を有していてもよいアラルキル基」、「置換基を有していてもよいアリール基」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」等が挙げられる。

R^{29} で示される「置換基を有するヘテロ原子」の「ヘテロ原子」としては、例
20 えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

当該ヘテロ原子が有する置換基としては、例えば上記で定義された「置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「置換基を有していてもよいアラルキル基」、「置換基を有していてもよいアリール基」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」、 $-\text{COOR}^{37}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{38}$ 、 $-\text{COR}^{39}$ 、 $-\text{CONR}^{40}$
25 R^{41} （ここで、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} および R^{41} は低級アルキル基（上記で定義したものと同一ものが例示される。）を示すか、あるいは R^{40} と R^{41} 結合する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい脂肪族複素環（当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）（後掲で定義したものと

同じものが例示される。)を形成してもよい。)等が挙げられる。

R^1 と R^2 が結合する窒素原子と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい脂肪族複素環」の「脂肪族複素環」としては、炭素原子と少なくとも1個の窒素原子を含み、それ以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含んでもよい、5～10員の脂肪族複素環、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等が挙げられる。

当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合してもよく、そのような芳香族炭化水素としては、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等が挙げられる。

当該脂肪族複素環は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異なってもよい。

R^{12} と R^{13} または R^{34} と R^{35} が結合する窒素原子と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい脂肪族複素環」としては、上記と同様のもの挙げられる。

R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」としては、例えば不斉尿素化合物(I)のC*およびC**で示される不斉炭素を含む、炭素数3～7個のシクロアルカン(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等)または炭素数4～7個のシクロアルケン(例えばシクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等)等が挙げられ、好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等が挙げられ、より好ましくはシクロヘキサン等が挙げられる。

R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば不斉尿素化合物(I)のC*およびC**で示される不斉炭素を含み、かつ炭素原子以外に酸素原

子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含む5～10員の複素環、例えばテトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペリジン等が挙げられる。

当該「同素環」および「複素環」は、さらに芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等）と縮合してもよい。

当該「同素環」または「複素環」は、置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異なってもよい。

10 R^8 と R^9 が結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」としては、例えば、炭素数3～7個のシクロアルカン（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等）または炭素数4～7個のシクロアルケン（例えばシクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等）等が挙げられ、
15 好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等が挙げられ、より好ましくはシクロヘキサン等が挙げられる。

R^8 と R^9 が結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含む5～10員の複
20 素環、例えばテトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペリジン等が挙げられる。

当該「同素環」および「複素環」は、さらに芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等）と縮合してもよい。

当該「同素環」または「複素環」は、置換可能な位置に置換基を有していても
25 よく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異なってもよい。

R^8 と R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子および窒素原子と一緒に形成し

てもよい「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば、炭素原子および窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、リン原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含む5～10員の複素環、例えばテトラヒドロ-1, 2-ホスファジン、テトラヒドロ-1, 2-チアジン等が挙げられる。

- 5 当該「複素環」は、置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合には同一または異なってもよい。

- C*、C**およびC***に示される「不斉炭素」は、それぞれ独立の絶対立体配置を持ち、特に限定されない。不斉尿素化合物(I)中のC*およびC**の絶対配置は、所望の立体配置を有する光学活性アミン化合物(IV)を得るために、適宜選択すればよい。

- 不斉尿素化合物(I)、イミン化合物(II)および光学活性アミン化合物(IV)は、塩の形態であってもよい。そのような塩としては、例えば無機酸塩(例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等)；有機酸塩(例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、メタンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等)；アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)；アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等)；有機塩基塩(例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等)等が挙げられる。

不斉尿素化合物(I)のXは、好ましくは硫黄原子である。

- 不斉尿素化合物(I)のR⁴およびR⁵は、好ましくはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成する置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環であり；より好ましくはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成する置換基を有していてもよい同素環であり；より好ましくはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成するシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンであり、さらに好ましくはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成するシ

クロヘキサンである。

- 5 R^4 および R^5 が、 R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成するシクロヘキサンであるとき、 R^6 および R^7 は水素原子が好ましく、さらにこのとき、 C^* および C^{**} の絶対立体配置が共にS配置であるか、または共にR配置であるのが好ましい。

- 10 不斉尿素化合物 (I) の R^1 および R^2 は、好ましくは置換基を有していてもよい低級アルキル基または R^1 と R^2 が結合する窒素原子と一緒に形成する、置換基を有していてもよく、芳香族炭化水素と縮合していてもよい脂肪族複素環であり、より好ましくはメチル、エチル、イソプロピルまたは R^1 と R^2 が結合する窒素原子と一緒に形成するイソインドリンであり、さらに好ましくはメチルまたはイソプロピルである。

- 15 不斉尿素化合物 (I) の R^3 は、好ましくは置換基を有していてもよいアリール基であり、より好ましくは置換基を有していてもよいフェニル基であり、より好ましくはハロアルキル基、ニトロ基、シアノ基または $-COOR^{36}$ (ここで、 R^{36} は上記と同義を示す) で置換されたフェニルであり、より好ましくはハロアルキル基で置換されたフェニルであり、さらに好ましくはトリフルオロメチルで置換されたフェニルである。

イミン化合物 (II) の R^8 および R^9 は、光学活性アミン化合物 (IV) の C^{***} が不斉炭素であるため、同じ基を示す場合はない。

- 20 イミン化合物 (II) の R^8 および R^9 は、好ましくは水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり、より好ましくは水素原子、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である。

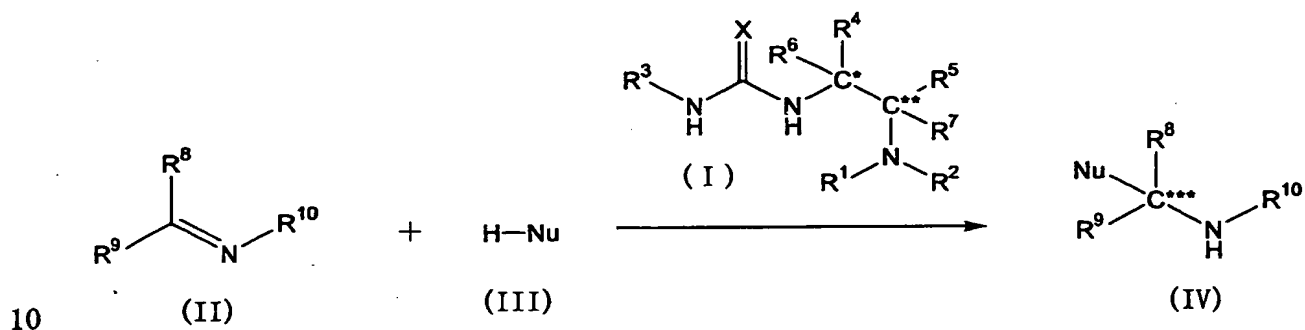
- 25 イミン化合物 (II) の R^{10} は、電子吸引性の基が好ましく、好ましくは $-CO_2R^{18}$ 、 $-P(=O)R^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2R^{17}$ (ここで、各記号は前記と同義を示す。) であり、より好ましくは $-CO_2R^{18}$ または $-P(=O)R^{15}R^{16}$ (ここで、各記号は前記と同義を示す。) である。

求核試薬 (III) において好ましくは、 $\text{HC}(\text{NO}_2)\text{R}^{27}\text{R}^{28}$ (ここで、各記号は前記と同義を示す。) である。

- 5 求核試薬 (III) が $\text{HC}(\text{NO}_2)\text{R}^{27}\text{R}^{28}$ (ここで、各記号は前記と同義を示す。) であるとき、 R^{27} および R^{28} において好ましくは水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基であり、さらに好ましくは両方が水素原子であるか、または一方が水素原子であり、他方がメチルまたはエチルである。

以下に、本発明の光学活性アミン化合物 (IV) の製造方法 (以下、単に本発明の製造方法とも呼ぶ。) について説明する。

本発明の製造方法は、下記反応スキームに示される。



(式中、各記号は前記と同義を示す。)

すなわち、本発明の製造方法は、例えば、溶媒中または無溶媒において、不斉尿素化合物 (I) の存在下、イミン化合物 (II) に求核試薬 (III) を求核付加させ、光学活性アミン化合物 (IV) を製造する方法である。

- 15 本発明の製造方法において製造される光学活性アミン化合物 (IV) の光学純度は特に限定はないが、HPLCキラル分析によって測定されるエナンチオマー過剰率として、通常63% e. e. 以上であり、好ましくは76% e. e. 以上である。

- 20 本発明の製造方法において求核付加とは、イミン化合物 (II) において、イミノ基の炭素原子に求核試薬 (III) が付加する反応をいう。

本発明の製造方法において試薬の添加の順序は特に限定はなく、不斉尿素化合物 (I)、イミン化合物 (II) および求核試薬 (III) をそれぞれ同時または順次添加すればよい。

本発明の製造方法に使用される不斉尿素化合物 (I) の使用量は、イミン化合物 (II) 1 モルに対して触媒量でよく、例えば 0.01 モル～1.00 モルが好ましく、0.05 モル～0.20 モルがより好ましい。不斉尿素化合物 (I) の使用量がこの範囲より少ないと反応が遅くなる傾向があり、この範囲を越えた場合、使用量に見合う効果が少なくなり、経済的に不利になる傾向がある。

本発明の製造方法に使用される求核試薬 (III) の使用量は、イミン化合物 (II) 1 モルに対して 1 モル～20 モルが好ましく、1.2 モル～10 モルがより好ましい。求核試薬 (III) の使用量がこの範囲より少ないと反応が完結しにくくなる傾向があり、この範囲を越えても、使用量に見合う効果が少なくなり、経済的に不利になる傾向がある。

本発明の製造方法においては、溶媒中で行うことができるが、無溶媒で行うこともできる。無溶媒で行った場合は、溶媒が不要であるため経済的に有利であり、また容積効率も高くすることができるので、工業的に有利である。

本発明の製造方法に溶媒を使用する場合は、当該反応を阻害しないものであればよく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン、 α , α , α -トリフルオロトルエン等のハロゲン系溶媒、メチル-tert-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert-ブチル、トルエン、キシレン、アセトニトリル等を単独または混合して使用することができるが、収率および立体選択性が良好なことから塩化メチレン、トルエン、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサンを使用するのが好ましい。

混合溶媒とする場合には、任意の割合で混合すればよい。

溶媒の使用量としては、イミン化合物 (II) 1 kg に対して通常 1 L～100 L であり、より好ましくは 10 L～30 L である。

本発明の製造方法の反応温度は、通常は -78°C ～ 100°C であるが、 0°C ～ 40°C が好ましい。

反応時間は、用いられる試薬や反応温度にも依存するが、通常 0.1 時間～100 時間である。

本発明の製造方法で製造される光学活性アミン化合物 (IV) は、常法によって単離、精製することができる。例えば反応液を水に注いだ後、分液後、有機層を洗浄、減圧濃縮する、または反応液を濃縮することによって、光学活性アミン化合物 (IV) を単離することができる。単離後、例えばシリカゲルカラムクロマト
5 グラフィーに付して精製することもできるが、これに限定されるものではない。

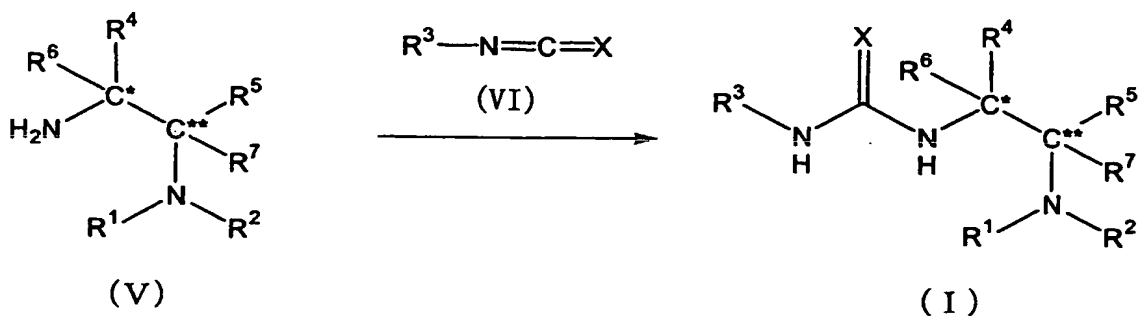
光学活性アミン化合物 (IV) を単離、精製する際に、不斉尿素化合物 (I) を容易に分離回収することができる。例えば、不斉尿素化合物 (I) には、塩基性のアミンが存在するため、抽出操作において、酸性水溶液（例えば、塩酸、硝酸、硫酸等）で処理することによって、水層に塩として移行させることにより光学活
10 性アミン化合物 (IV) と分離することができる。当該水溶液を中和した後、有機溶媒（例えば、酢酸エチル、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン等）で抽出することにより、不斉尿素化合物 (I) を分離回収することができる。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて分離回収してもよい。

このようにして分離回収された不斉尿素化合物 (I) は、本発明の製造方法に
15 再利用することができる。すなわち、本発明の不斉尿素化合物 (I) は非金属であるため、金属触媒等にみられる触媒活性の劣化が起こりにくく、回収することによって何回でも再利用することができ、経済的に有利である。

本発明の製造方法によって製造される光学活性アミン化合物 (IV) は、アミン類、アミノ酸、医薬、農薬、食品添加物等の有用な合成中間体である。例えば、
20 光学活性アミン化合物 (IV) の一例である (S) -N-(1-フェニル-2-ニトロエチル)-P, P-ジフェニルホスフィンアミドは、Chemistry Letters, 2002年, 第31巻, 第3号記載の方法により、 κ -オピオイド受容体作働薬であるICI-199441に誘導することができる。

本発明で使用する不斉尿素化合物 (I) は、下記反応スキームによって示さ
25 れる製法1によって製造することができる。

製法 1



(式中、各記号は前記と同義を示す。)

すなわち、不斉尿素化合物 (I) は、例えば溶媒中、一般式 (V) で表される化合物〔以下、化合物 (V) ともいう。〕と一般式 (VI) で表されるイソシアネート化合物またはイソチオシアネート化合物〔以下、イソシアネート類 (VI) ともいう。〕を反応させることによって合成することができる。

製法 1 において、化合物 (V) およびイソシアネート類 (VI) の添加順序に特に限定はなく、溶媒中に同時または順次添加すればよい。

製法 1 に使用されるイソシアネート類 (VI) の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対して 0.5 モル～5 モルが好ましく、0.9 モル～1.5 モルがより好ましい。

製法 1 に使用される溶媒としては、当該反応を阻害しないものであればよく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン、 α , α , α -トリフルオロトルエン等のハロゲン系溶媒、メチル-*tert*-ブチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 *tert*-ブチル、トルエン、キシレン、アセトニトリル等を単独または混合して使用することができる。混合溶媒とする場合には、任意の割合で混合すればよい。

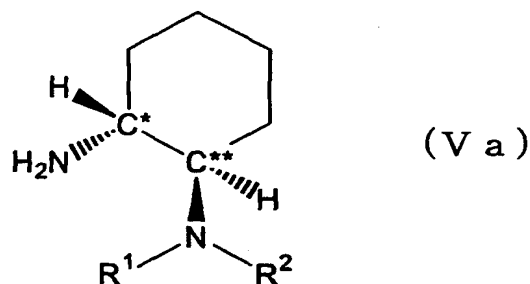
溶媒の使用量としては、化合物 (V) 1 kg に対して通常 1 L～100 L であり、より好ましくは 10 L～30 L である。

製法 1 の反応温度は、通常は -78°C ～ 100°C であるが、 0°C ～ 40°C が好ましい。

反応時間は、用いられる試薬や反応温度にも依存するが、通常 1 時間～10 時間である。

製法 1 で製造される不斉尿素化合物 (I) は、常法によって単離、精製することができる。例えば反応液を水に注いだ後、分液後、有機層を洗浄、減圧濃縮する、または反応液を濃縮することによって、不斉尿素化合物 (I) を単離することができる。単離後、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製することもできるが、これに限定されるものではない。

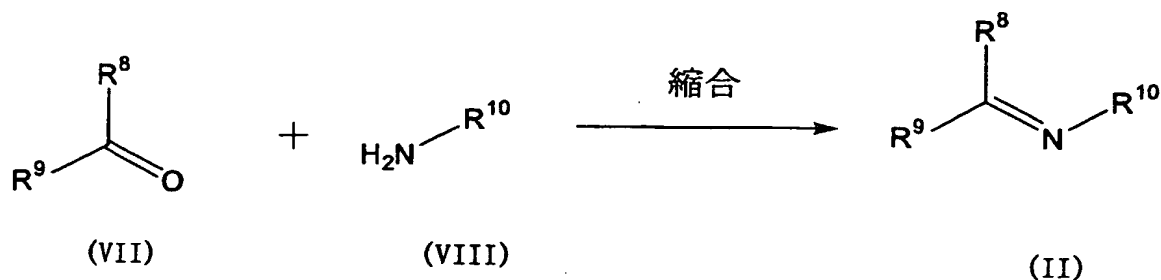
製法 1 の原料である化合物 (V) は、公知の方法 (例えば、Tetrahedron, 57, 1765-1769 (2001) に記載の方法) で製造することができる。例えば、本発明の
10 好適な態様である、一般式 (V a) :



(式中、各記号は前記と同義を示す。) で表される化合物は、Tetrahedron Letters, 41, 8431-8434 (2000) に記載の方法にて製造することができる。

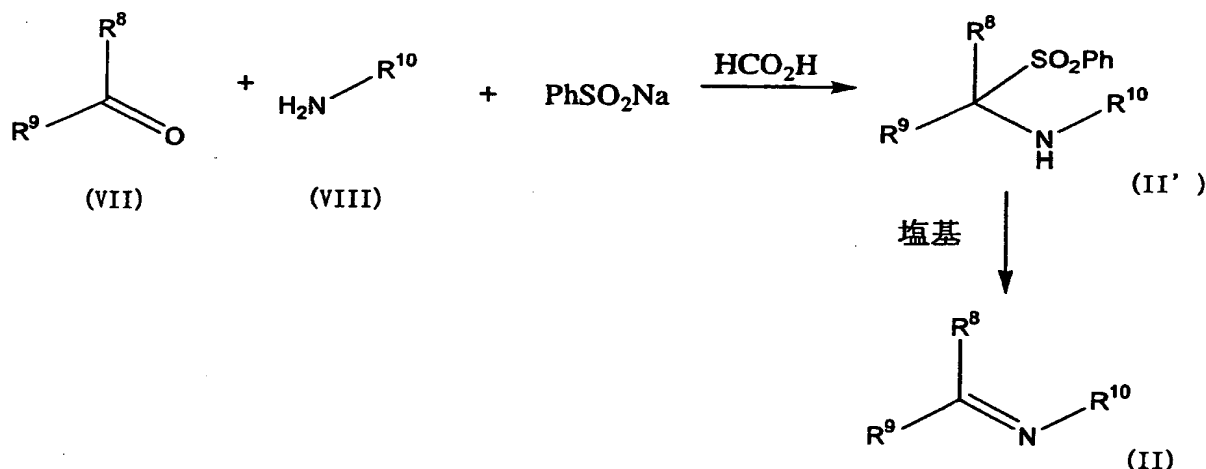
製法 1 の他の原料であるイソシアネート類 (VI) は、公知の方法 (例えば、
15 Eur. J. Org. Chem., 3004-3014 (2002) に記載の方法) により、 R^3-NH_2 (ここで、 R^3 は前記と同義を示す) で表されるアミンより合成することができ、また市販品を用いることもできる。

本発明の製造方法の原料であるイミン化合物 (II) は、公知の方法、例えば、Tetrahedron, 1991, 47, 5561-5568 に記載の方法等に従い、下記一般式 (VII)
20 で表されるカルボニル化合物 (以下、カルボニル化合物 (VII) ともいう。) と下記一般式 (VIII) で表される化合物 (以下、化合物 (VIII) ともいう。) を、四塩化チタンおよびトリエチルアミンの存在下、縮合させることによって製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義を示す。)

- また、イミン化合物 (II) は、J. Org. Chem., 1994, 59, 1238-1240 または Chem. Eur. J., 1997, 3, 1691-1709 に記載の方法に従い、カルボニル化合物 (VII) と化合物 (VIII) とベンゼンスルフィン酸ナトリウムとを、ギ酸の存在下に反応させて、下記一般式 (II') で表される化合物を得、これを炭酸カリウムなどの塩基と反応させて、ベンゼンスルホニル基を脱離させることによっても製造することができる。



- 10 (式中、各記号は前記と同義を示す。)

カルボニル化合物 (VII) と化合物 (VIII) は、市販品として入手可能である。

- 本発明の原料である求核試薬 (III) は、公知の方法、例えば、Tetrahedron Letters, 39, 8013-8016(1998)、Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 4029-4035(1988) 等に記載の方法によって製造することができる。また、求核試薬 (III) の好適な例であるニトロメタン等の入手可能なものは、市販品を用いてもよい。

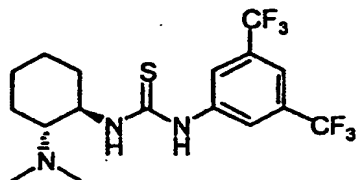
実施例

以下、本発明について、実施例を挙げてさらに具体的に説明する。本発明はこ

れらにより何ら限定されるものではない。

製造例 1 A

(R, R) - t r a n s - 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ) シクロヘキシル] チオ尿素



アルゴン雰囲気下、3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソチオシ
アネート (605 mg, 2.23 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (1.
0 ml) に (R, R) - t r a n s - N, N - ジメチル - 1, 2 - ジアミノシク
ロヘキサン (317 mg, 2.23 mmol) を添加した。反応混合物を室温で
3 時間攪拌し、次いで混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール/トリエチルアミ
ン = 100/5/1) にて精製し、表題化合物を白色アモルファスの固体 (59
7 mg, 収率 65%) として得た。

$[\alpha]_D^{16} - 32.7$ (c 0.99, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.0 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.09 (brs, 1H), 2.54 (brs, 1H), 2.21 (s, 7H), 1.82 (brs, 1H), 1.74 (brs, 1H), 1.63 (brd, J=11.0 Hz, 1H), 1.31-1.01 (m, 4H) ppm;

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 178.6, 142.0, 130.8, 130.5, 130.3, 130.0, 126.5, 124.3, 122.2, 120.9, 120.0, 115.3, 65.0, 55.3, 45.7, 31.6, 24.6, 24.5, 21.0 ppm;

IR (CHCl₃) ν: 3402, 3200, 2942, 2865, 1528, 1469, 1383, 1278 cm⁻¹;

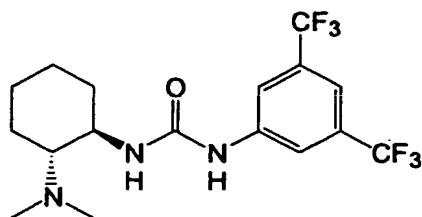
MS (FAB⁺): 414 (MH⁺, 100);

元素分析. 計算値 (for C₁₇H₂₁F₆N₃S): C, 49.39; H, 5.12; N, 10.16; F, 27.57.

分析値: C, 49.36; H, 5.28; N, 10.11; F, 27.71.

製造例 1 B

(R, R) - t r a n s - 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニ
ル] - 3 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ) シクロヘキシル] 尿素



アルゴン雰囲気下、3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネ
5 ート (0. 26 ml, 1. 5 mmol) の乾燥ベンゼン溶液 (0. 60 ml) に
(R, R) - t r a n s - N, N - ジメチル - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン
(213 mg, 1. 5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、
次いで混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (CHCl₃/MeOH = 20/1 - 7/1) にて精製し、表題化合物を
10 白色アモルファスの固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} -35.3$ (c 0. 93, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 9.39 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.21 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.35 (ddd, J=15.2, 10.5, 4.3Hz, 1H), 2.28 (dt, J=3.1, 10.2Hz, 1H), 2.18 (brs, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.85-1.66 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 1H),
15 1.31-0.96 (m, 4H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ : 154.9, 142.9, 131.3, 131.1, 130.8, 130.5, 126.9, 124.7, 122.5, 120.4, 117.12, 117.09, 113.4, 113.3, 65.6, 50.9, 39.9, 33.2, 24.9, 24.5, 21.4 ppm;

IR (CHCl₃) ν : 3424, 3332, 2939, 2864, 2792, 1695, 1549, 1473 cm⁻¹;

20 MS (FAB⁺): 398 (MH⁺, 100);

元素分析. 計算値 (for C₁₇H₂₁F₆N₃O): C, 51.38; H, 5.33; N, 10.57; F, 28.69.

分析値: C, 51.30; H, 5.22; N, 10.58; F, 28.46.

製造例 2

N - ベンジリデン - P, P - ジフェニルホスフィンアミド

25 P, P - ジフェニルホスフィンアミド (0. 22 g, 1. 0 mmol) を加熱

- 乾燥した25mlの試験管に入れ、塩化メチレン(4.4ml)で溶解した。その溶液に、ベンズアルデヒド(0.20ml, 2.0mmol)とトリエチルアミン(0.42ml, 3.0mmol)を加え、次いで、混合物を氷水浴にて冷却した。四塩化チタンの塩化メチレン溶液(1.0M, 0.55ml)を冷却した溶液に、約5分かけて滴下した。氷水浴を除いた後、混合物を室温で2時間攪拌し、ついでトルエン(約20ml)で希釈した。混合物を200mlのフラスコに移し、さらにトルエン(約70ml)で希釈した。懸濁物をセライトを通して濾過し、セライトをトルエンで洗浄した。溶媒を留去し、主に表題化合物とベンズアルデヒドを含む褐色油状物を得た。過剰のベンズアルデヒドは、高減圧下にて除去し、得られた固体をベンゼンから再結晶して、表題化合物を得た(0.26g、収率85%)。融点: 141–142°C (ベンゼン)。
- ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.41–7.54(8H, m), 7.59(1H, t, J=7.2Hz), 7.95(4H, dd, J=8.2, 11.9Hz), 8.02(2H, d, J=7.6Hz), 9.33(1H, d, J=32.4Hz) ppm;
- IR(film) ν: 3060, 1640, 1600, 1500, 1220 cm⁻¹;
- MS(m/z): 297(M⁺, 69), 201(100), 154(7), 125(18), 96(76), 77(58).

製造例3～9

製造例2と同様にして、以下の化合物を合成した。

製造例3: N-(4-メチルベンジリデン)-P, P-ジフェニルホスフィンアミド

20 製造例4: N-(4-クロロベンジリデン)-P, P-ジフェニルホスフィンアミド

製造例5: N-(2-ナフチルメチレン)-P, P-ジフェニルホスフィンアミド

製造例6: N-(2-フルフリデン)-P, P-ジフェニルホスフィンアミド

25 製造例7: N-(2-ピリジルメチレン)-P, P-ジフェニルホスフィンアミド

製造例8: N-(2-チエニルメチレン)-P, P-ジフェニルホスフィンアミド

製造例 9 : N-シンナミリデン-P, P-ジフェニルホスフィンアミド

製造例 10

tert-ブチル N-ベンジリデンカルバメート

- tert-ブチルカルバメート (10.0 g, 85.5 mmol) とベンゼン
5 スルフィン酸ナトリウム (28 g, 170 mmol) のメタノール/水懸濁液
(1/2, 250 mL) にベンズアルデヒド (13.0 mL, 128 mmol)
とギ酸 (98%, 6.4 mL) をそれぞれ一気に加え、室温で48時間撹拌した。
析出した結晶を濾取し、水とジエチルエーテルを用いて洗浄後、減圧下乾燥して
無色の結晶を得た (23.6 g, 80%)。
- 10 減圧下、加熱乾燥した無水炭酸カリウム (12.4 g, 90.0 mmol) と
無水硫酸ナトリウム (15 g) の混合物に、上記の結晶 (5.2 g, 15 mmol)
1) と無水テトラヒドロフラン (140 mL) を加え、窒素雰囲気下加熱環流し
た。15時間後、反応液を冷却してからろ過し、得られたろ液を減圧下留去して、
表題化合物を無色の油状物として得た (3.07 g, 収率100%)。
- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.88 (1H, s), 7.93-7.90 (2H, m, ArH), 7.57-7.54 (1H,
m, ArH), 7.49-7.43 (2H, m, ArH), 1.59 (9H, s, C(CH₃)₃) ppm;
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) 169.7, 162.6, 134.0, 133.5, 130.2, 128.8, 82.3, 27.
9 ppm;
IR (thin film) ν: 2980, 1717, 1633, 1270, 1152 cm⁻¹;
- 20 MS (AP, m/z): 206 (M⁺).

実施例 1

(S)-N-(1-フェニル-2-ニトロエチル)-P, P-ジフェニルホスフィンアミド

- N-ベンジリデン-P, P-ジフェニルホスフィンアミド (61.1 mg,
25 0.20 mmol) と (R, R)-trans-1-[3,5-ビス(トリフル
オロメチル)フェニル]-3-[2-(N,N-ジメチルアミノ)シクロヘキシ
ル]チオ尿素 (8.3 mg, 0.02 mmol) の塩化メチレン溶液 (0.40
mL) に、撹拌しながらニトロメタン (0.11 mL, 2.00 mmol) を添

加し、24時間攪拌した。ついで、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／アセトン＝10／1）で精製し、表題化合物の結晶を得た（63.7mg, 収率87%）。収率と光学純度を表1に示す。融点197－198℃（クロロホルム／*n*－ヘキサン）。

HPLC分析条件：

カラム：キラルセル OD-H（ダイセル化学社製），移動相：*n*－ヘキサン／2－プロパノール＝90／10，流速：1.0 ml／分，検出： $\lambda = 254 \text{ nm}$ ，保持時間：（S）異性体（主ピーク）；13.9分，（R）異性体；21.9分。

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} + 33.2$ (c 0.90, CHCl_3)；

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.93-7.67(m, 4H), 7.59-7.10(m, 11H), 4.97-4.77(m, 3H), 4.36(dd, $J=8.2, 7.3 \text{ Hz}$, 1H) ppm；

$^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) δ : 138.04, 137.99, 132.44, 132.36, 132.3, 131.8, 131.7, 131.3, 130.8, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 126.4, 80.8, 80.7, 53.3, 53.2 ppm；

IR(CHCl_3) ν : 3371, 3063, 3034, 2991, 1555 cm^{-1} ；

MS(FAB⁺) : 367(MH⁺, 76), 154(100)；

HRMS(FAB⁺) 計算値 $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}]^+$: 367.1211；分析値：367.1210。

20 実施例 2

(S)－N－[1－(4－メチルフェニル)－2－ニトロエチル]－P，P－ジフェニルホスフィンアミド

N－ベンジリデン－P，P－ジフェニルホスフィンアミドの代わりにN－(4－メチルベンジリデン)－P，P－ジフェニルホスフィンアミドを用いたこと以外は実施例1と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表1に示す。融点142－143℃（クロロホルム／*n*－ヘキサン）。

HPLC分析条件：

カラム：キラルセル OD-H（ダイセル化学社製），移動相：*n*－ヘキサン／

2-プロパノール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda = 254 \text{ nm}$, 保持時間: (S) 異性体 (主ピーク); 14.2 分, (R) 異性体; 19.0 分.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 87.3$ (c 1.13, CHCl_3);

5 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ : 7.81-7.59(m, 4H), 7.59-7.35(m, 6H), 7.21(d, $J=7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.11(d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.26 (t, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.87 (dd, $J=8.9, 12.2\text{Hz}$, 1H), 4.79(dd, $J=6.1, 12.2\text{Hz}$, 1H), 4.64(dt, $J=17.4, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.26 (s, 3H) ppm;

10 $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ : 137.1, 136.60, 136.57, 133.8, 133.6, 132.8, 132.6, 131.81, 131.78, 131.74, 131.71, 131.67, 131.6, 129.0, 128.52, 128.45, 128.43, 128.35, 126.8, 80.9, 80.8, 53.2, 20.6 ppm;

IR(CHCl_3) ν : 3371, 2992, 1555 cm^{-1} ;

MS (FAB⁺): 381 (MH⁺, 100);

HRMS (FAB⁺) 計算値 [$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$]⁺: 381.1368; 分析値: 381.1374.

15 実施例 3

(S)-N-[1-(4-クロロフェニル)-2-ニトロエチル]-P, P-ジフェニルホスフィンアミド

N-ベンジリデン-P, P-ジフェニルホスフィンアミドの代わりにN-(4-クロロベンジリデン)-P, P-ジフェニルホスフィンアミドを用いたこと以外は実施例 1 と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 1 に示す。
20 融点 169-171°C (クロロホルム/n-ヘキサン)。

HPLC 分析条件:

カラム: キラルセル OD-H (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/
エタノール=97/3, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda = 254 \text{ nm}$, 保持
25 時間: (S) 異性体 (主ピーク); 23.9 分, (R) 異性体; 26.3 分.

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} + 46.6$ (c 1.01, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.89-7.71(m, 4H), 7.56-7.49(m, 2H), 7.48-7.38(m, 4H), 7.31(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.24(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.93-4.76 (m, 3H),

4.32-4.16 (m, 1H) ppm;

^{13}C -NMR(126MHz, CDCl_3) δ : 136.5, 136.4, 134.5, 132.44, 132.35, 132.3, 132.1, 131.8, 131.7, 131.6, 131.0, 130.6, 129.3, 128.8, 128.7, 127.8, 80.58, 80.56, 52.7 ppm;

5 IR(CHCl_3) ν : 3370, 2992, 1556 cm^{-1} ;

MS(FAB $^+$): 401(MH $^+$, 44);

元素分析. 計算値 (for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{P}$): C, 59.93; H, 4.53; N, 6.99; Cl, 8.85; P, 7.73. 分析値: C, 59.64; H, 4.63; N, 6.97; Cl, 8.78; P, 7.47.

実施例 4

10 (S)-N-[1-(2-ナフチル)-2-ニトロエチル]-P, P-ジフェニルホスフィンアミド

N-ベンジリデン-P, P-ジフェニルホスフィンアミドの代わりにN-(2-ナフチルメチレン)-P, P-ジフェニルホスフィンアミドを用いたこと以外は実施例 1 と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 1 に示す。融

15 点 191-193 $^{\circ}\text{C}$ (クロロホルム)。

HPLC分析条件:

カラム: キラルセル OD-H (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-プロパノール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda=254\text{ nm}$, 保持時間: (S) 異性体 (主ピーク); 26.0 分, (R) 異性体; 32.

20 3 分.

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} +56.6$ (c 0.47, MeOH);

^1H -NMR(500MHz, CDCl_3) δ : 7.96-7.76 (m, 7H), 7.73 (s, 1H), 7.59-7.32 (m, 9H), 5.13-4.88 (m, 3H), 4.22-4.14 (m, 1H) ppm;

^{13}C -NMR(126MHz, CDCl_3) δ : 137.04, 137.02, 133.9, 133.5, 132.8, 132.7, 132.5, 131.9, 131.84, 131.77, 131.7, 131.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.34, 128.25, 127.9, 127.6, 126.4, 126.3, 125.8, 124.8, 80.8, 80.7, 53.7 ppm;

IR(CHCl_3) ν : 3360, 3060, 1555 cm^{-1} ;

MS(FAB $^+$): 417(MH $^+$, 47);

HRMS (FAB⁺) 計算値[C₂₄H₂₂N₂O₃P]⁺: 417.1368; 分析値: 417.1373.

実施例 5

(S) -N- [1 - (2 - フリル) - 2 - ニトロエチル] - P, P - ジフェニル
ホスフィンアミド

- 5 N - ベンジリデン - P, P - ジフェニルホスフィンアミドの代わりにN - (2 - フルフリデン) - P, P - ジフェニルホスフィンアミドを用いたこと以外は実施例 1 と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 1 に示す。融点 137 - 138 °C (クロロホルム / n - ヘキサン)。

HPLC 分析条件:

- 10 カラム: キラルセル OD - H (ダイセル化学社製), 移動相: n - ヘキサン / 2 - プロパノール = 90 / 10, 流速: 1.0 ml / 分, 検出: $\lambda = 254 \text{ nm}$, 保持時間: (S) 異性体 (主ピーク); 12.5 分, (R) 異性体; 18.1 分.

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} + 41.8$ (c 0.98, CHCl₃);

- 15 ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (dd, J=8.2, 12.2Hz, 2H), 7.84 (dd, J=8.4, 12.4Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.41-6.29 (m, 2H), 5.05-4.82 (m, 3H), 3.87 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H) ppm;
¹³C-NMR (126MHz, CDCl₃) δ : 150.7, 150.6, 142.8, 132.41, 132.38, 132.3, 132.1, 131.8, 131.7, 131.6, 131.1, 130.6, 128.82, 128.75, 128.71, 128.65, 110.7, 108.2, 78.4, 78.3, 47.7 ppm;
- 20 IR (CHCl₃) ν : 3376, 2992, 1557 cm⁻¹;
MS (FAB⁺): 357 (MH⁺, 83), 154 (100);

元素分析. 計算値 (for C₁₈H₁₇ClN₂O₄P): C, 60.68; H, 4.81; N, 7.86; P, 8.69.
分析値: C, 60.84; H, 4.85; N, 7.70; P, 8.96.

25 実施例 6

(S) -N- [1 - (2 - ピリジル) - 2 - ニトロエチル] - P, P - ジフェニル
ホスフィンアミド

N - ベンジリデン - P, P - ジフェニルホスフィンアミドの代わりにN - (2

ーピリジルメチレン)ーP, Pージフェニルホスフィンアミドを用いたこと以外は実施例1と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表1に示す。融点164ー166℃(クロロホルム/nーヘキサン)。

HPLC分析条件:

- 5 カラム:キラルセル ODーH (ダイセル化学社製), 移動相:nーヘキサン/エタノール=95/5, 流速:1.0 ml/分, 検出: $\lambda=254\text{ nm}$, 保持時間:(S)異性体(主ピーク); 37.8分, (R)異性体; 46.9分。

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +33.5$ (c0.82, CHCl_3);

- $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 8.54(d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.96-7.75(m, 4H), 7.69(dt, $J=1.7, 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.61-7.34(m, 7H), 7.24(dd, $J=4.9, 6.7\text{ Hz}$, 1H), 5.10(dd, $J=4.9, 12.5\text{ Hz}$, 1H), 4.98-4.82(m, 2H), 4.43(t, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) δ : 156.8, 156.7, 149.4, 137.2, 132.3, 132.23, 132.20, 132.15, 132.1, 132.0, 131.8, 131.7, 131.2, 130.9, 128.7, 128.58, 128.57, 23.3, 122.3, 79.41, 79.38, 53.3 ppm;

- 15 IR(CHCl_3) ν : 3363, 3061, 2991, 1592, 1554 cm^{-1} ;

MS(FAB⁺): 368(MH⁺, 100);

元素分析. 計算値 (for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$): C, 62.12; H, 4.94; N, 11.44; P, 8.43.

分析値: C, 61.82; H, 4.95; N, 11.29; P, 8.17.

実施例7

- 20 (S)ーNー[1ー(4ーチエニル)ー2ーニトロエチル]ーP, Pージフェニルホスフィンアミド

NーベンジリデンーP, Pージフェニルホスフィンアミドの代わりにNー(4ーチエニルメチレン)ーP, Pージフェニルホスフィンアミドを用いたこと以外は実施例1と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表1に示す。融

- 25 点171ー172℃(クロロホルム/nーヘキサン)。

HPLC分析条件:

カラム:キラルセル ODーH (ダイセル化学社製), 移動相:nーヘキサン/2ープロパノール=90/10, 流速:1.0 ml/分, 検出: $\lambda=254\text{ nm}$

m, 保持時間: (S) 異性体 (主ピーク); 12.8 分, (R) 異性体; 25.0 分.

$[\alpha]_D^{25} + 21.1$ (c 1.16, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (dd, $J=7.2, 12.1\text{Hz}$, 2H), 7.85 (dd, $J=7.6, 11.6\text{Hz}$, 2H), 7.52 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.48–7.39 (m, 4H), 7.32–7.21 (m, 1H), 7.02–6.89 (m, 2H), 5.15–4.88 (m, 3H), 4.39 (dd, $J=6.4, 10.7\text{Hz}$, 1H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) δ : 142.0, 141.9, 132.5, 132.4, 132.3, 132.2, 131.7, 131.6, 131.4, 131.2, 130.4, 128.8, 128.72, 128.67, 128.6, 127.4, 125.5, 125.0, 80.29, 80.28, 49.3 ppm;

10 IR(CHCl_3) ν : 3359, 3061, 2992, 1556 cm^{-1} ;

MS (FAB⁺): 373 (MH^+ , 100);

元素分析. 計算値 (for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{PS}$): C, 58.06; H, 4.60; N, 7.5; P, 8.32. 分析値: C, 57.78; H, 4.58; N, 7.46; P, 8.19.

実施例 8

15 (S) -N- (4-フェニル-1-ニトロ-3-ブテン-2-イル) -P, P-ジフェニルホスフィンアミド

N-ベンジリデン-P, P-ジフェニルホスフィンアミドの代わりにN-シナミリデン-P, P-ジフェニルホスフィンアミドを用いたこと以外は実施例 1 と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 1 に示す。融点 145 – 20 148 °C (クロロホルム/n-ヘキサン)。

HPLC 分析条件:

カラム: キラルセル OD-H (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-プロパノール = 90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda = 254\text{nm}$, 保持時間: (S) 異性体 (主ピーク); 17.5 分, (R) 異性体; 25.1 分.

$[\alpha]_D^{30} + 39.1$ (c 1.04, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 7.93–7.82 (m, 4H), 7.53–7.45 (m, 6H), 7.30–7.26 (m, 5H), 6.59 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 6.18 (dd, $J=15.9, 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.80–4.71 (m,

2H), 4.41-4.40 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H) ppm;

^{13}C -NMR (126MHz, CDCl_3) δ : 135.6, 133.4, 132.5, 132.44, 132.35, 132.0, 131.8, 131.7, 131.5, 130.9, 128.84, 128.79, 128.73, 128.68, 128.65, 128.4, 126.8, 125.44, 125.39, 80.3, 51.6 ppm;

5 IR (CHCl_3) ν : 3371, 3031, 2993, 1554 cm^{-1} ;

MS (FAB $^+$) : 393 (MH $^+$, 25), 154 (100);

HRMS (FAB $^+$) 計算値 [$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$] $^+$: 393.1368; 分析値: 393.1374.

実施例 9

N- [1-フェニル-2-ニトロプロピル] -P, P-ジフェニルホスフィンア
10 ミド

ニトロメタンの代わりにニトロエタンを用いたこと以外は実施例 1 と同様に行
い、表題化合物のジアステレオマー混合物 (73/27) を得た。収率 83%。
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/アセトン=1
0/1) で精製した。主ジアステレオマーの光学純度を表 1 に示す。融点 212
15 -215 $^{\circ}\text{C}$ (クロロホルム)。

HPLC 分析条件:

カラム: キラルセル AD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-
プロパノール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: λ =254 nm,
保持時間: (S) 異性体 (主ピーク); 39.8 分, (R) 異性体; 43.4
20 分.

^1H -NMR (500MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (dd, J=7.5, 12.1Hz, 2H), 7.70 (dd, J=7.6,
12.2Hz, 2H), 7.55 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 5H),
7.15 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.89 (dt, J=6.7, 13.4 Hz, 1H), 4.49 (dt, J=6.9,
10.3Hz, 1H), 4.04 (dd, J=7.3, 10.4Hz, 1H), 1.55 (d, J=6.7 Hz, 3H) ppm;

25 ^{13}C -NMR (126MHz, CDCl_3) δ : 139.2, 134.0, 133.8, 133.0, 132.8, 131.72,
131.70, 131.62, 131.57, 131.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.5,
87.7, 87.6, 58.6, 16.4 ppm;

IR (CHCl_3) ν : 3381, 2991, 1554 cm^{-1} ;

MS (FAB⁺): 381 (MH⁺, 100);

HRMS (FAB⁺) 計算値[C₂₁H₂₂N₂O₃P]⁺: 381.1368; 分析値: 381.1365.

実施例 10

tert-ブチル [(R)-2-ニトロ-1-フェニルエチル] カルバメート

- 5 アルゴン雰囲気下、tert-ブチル N-ベンジリデンカルバメート (41.1 mg, 0.20 mmol) と (R, R)-trans-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシル] 尿素 (7.9 mg, 0.02 mmol) の塩化メチレン溶液 (0.4 mL) に、攪拌しながらニトロメタン (0.11 mL, 2.00 mmol) を室温にて添加した。24 時間後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製し、表題化合物を無色針状結晶として得た (45.8 mg, 収率 86%, 光学純度 87% ee)。収率と光学純度を表 1 に示す。融点 99-100°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)。

15 HPLC 分析条件:

カラム: キラルセル AD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/エタノール=85/15, 流速: 1.0 mL/分, 検出: $\lambda = 210$ nm, 保持時間: (R) 異性体 (主ピーク); 9.8 分, (R) 異性体; 12.1 分。

$[\alpha]_D^{30} -25.3$ (c 1.2, CHCl₃);

- 20 ¹H-NMR (500Hz, CDCl₃) δ : 7.30-7.42 (m, 5H), 5.39 (brs, 1H), 5.29 (brs, 1H), 4.69-4.87 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm;

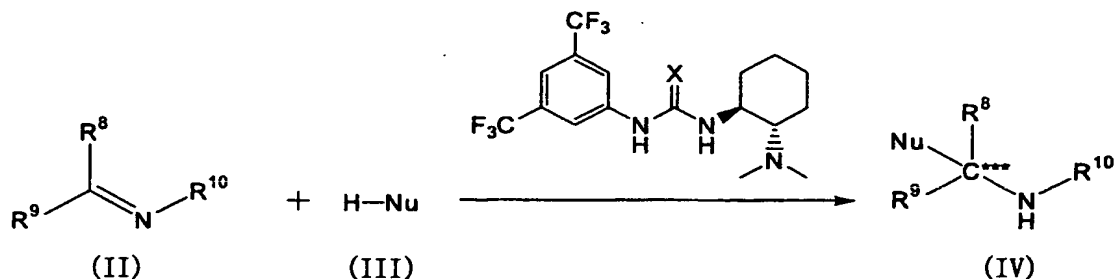
¹³C-NMR (500Hz, CDCl₃) δ : 154.9, 137.0, 129.3, 128.9, 126.4, 80.8, 79.0, 52.9, 28.3 ppm;

IR (CHCl₃) ν : 3442, 3027, 2981, 1713, 1557, 1164, 862, 758, 699 cm⁻¹;

- 25 MS (FAB⁺): 267 (MH⁺, 100);

HRMS (FAB⁺): 計算値 (C₁₃H₁₉N₂O₄), [M+H]⁺: 267.1345; 分析値: 267.1352.

表 1



実施例	X	イミン化合物 (II)			求核試薬 (III)	収率 (%)	光学純度 (% e e)
		R^{10}	R^8	R^9			
1	S	POPh ₂	H	Ph	ニトロメタン	87	67
2	S	POPh ₂	H	4-Me-Ph	ニトロメタン	72	63
3	S	POPh ₂	H	4-Cl-Ph	ニトロメタン	76	67
4	S	POPh ₂	H	1-ナフチル	ニトロメタン	78	70
5	S	POPh ₂	H	2-フリル	ニトロメタン	85	76
6	S	POPh ₂	H	2-ピリジル	ニトロメタン	68	65
7	S	POPh ₂	H	2-チエニル	ニトロメタン	91	68
8	S	POPh ₂	H	β -スチリル	ニトロメタン	57	64
9	S	POPh ₂	H	Ph	ニトロエタン	83 ¹⁾	67 ²⁾
10	O	Boc	H	Ph	ニトロメタン	86	87

1) ジアステレオマー混合物、2) 主ジアステレオマー

産業上の利用可能性

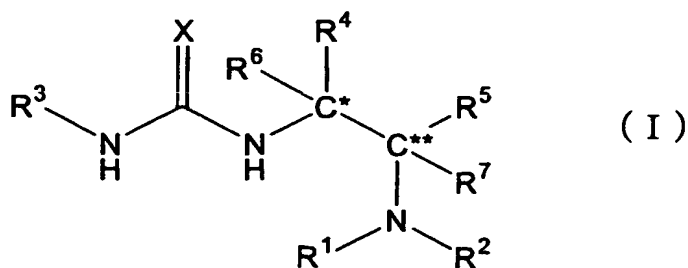
本発明によれば、非金属である不斉尿素化合物 (I) をイミン化合物 (II) への不斉求核付加反応の不斉触媒として用いることにより、光学活性アミン化合物 (IV) を高収率かつ高立体選択的に製造することができる。

また、本発明の不斉尿素化合物 (I) は非金属であるため、金属廃液の処理等をする必要がなく、環境に優しい触媒である。さらに非金属であるため、回収再利用も容易に行うことができる。

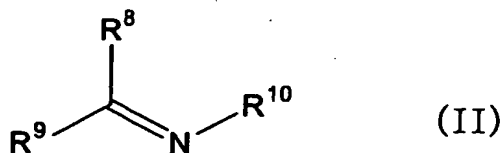
10 本出願は、日本で出願された特願 2003-420105 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



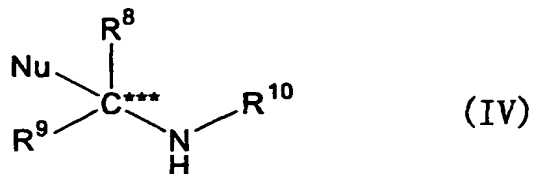
- 〔式中、Xは酸素原子または硫黄原子を示し；C*およびC**はそれぞれ独立して不斉炭素を示し；R¹およびR²は同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいはR¹とR²が結合する窒素原子と一緒に、置換基を有していてもよい脂肪族複素環（当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよく；R³は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し；R⁴およびR⁵は同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく；R⁶およびR⁷は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。〕で表される化合物またはその塩の存在下、一般式 (II) :



- 〔式中、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、

置換基を有していてもよいヘテロアリール基または置換基を有していてもよいヘテロ原子、シアノ基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ または $-\text{COR}^{14}$ （ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{12} と R^{13} が結合する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい脂肪族複素環（当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよい。）を示すか、あるいは R^8 と R^9 が結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく； R^{10} は $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{COR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{SiR}^{24}\text{R}^{25}\text{R}^{26}$ （ここで、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基またはアリル基を示す。但し、 R^8 と R^{10} は、それぞれ結合する炭素原子および窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい複素環を形成してもよい。）で表される化合物またはその塩に、一般式 (III) : $\text{H}-\text{Nu}$ (III) [式中、 Nu は $-\text{C}(\text{NO}_2)\text{R}^{27}\text{R}^{28}$ 、 $-\text{CR}^{29}(\text{COR}^{30})(\text{COR}^{31})$ 、 $-\text{OR}^{32}$ 、 $-\text{SR}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ （ここで R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} および R^{35} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{34} と R^{35} は結合する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよく； R^{29} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してい

てもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有するヘテロ原子を示し； $R^{3'}$ および $R^{3''}$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を示す。) 、アジド基またはシアノ基を示す。〕で表される求核試薬を反応させることを特徴とする、一般式 (IV) :



(式中、 C^{***} は不斉炭素を示し、他の各記号は前記と同義を示す。) で表される化合物またはその塩の製造方法。

- 10 2. Xが硫黄原子である、請求項1記載の製造方法。
3. R^4 および R^5 が、 R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒になってシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンを形成する、請求項1または2記載の製造方法。
4. R^4 および R^5 が、 R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒になってシクロヘキサンを形成し、かつ R^6 および R^7 が水素原子である、請求項3記載の製造方法。
- 15 5. C^* および C^{**} の絶対立体配置が、共にS配置であるか、または共にR配置である、請求項4記載の製造方法。
6. R^{10} が $-P(=O)R^{15}R^{16}$ (ここで、各記号は前記と同義を示す。) である、請求項1～5のいずれかに記載の製造方法。
- 20 7. R^{10} が $-CO_2R^{18}$ (ここで、 R^{18} は前記と同義を示す。) である、請求項1～5のいずれかに記載の製造方法。
8. R^8 が水素原子であり、かつ R^9 が置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、請求項1～7のいずれかに記載の製造方法。
- 25 9. 求核試薬が $HC(NO_2)R^{27}R^{28}$ (ここで、各記号は前記と同義を示す) である、請求項1～8のいずれかに記載の製造方法。

す。) で表される、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の製造方法。

10. R^{27} が水素原子であり、かつ R^{28} が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、請求項 9 記載の製造方法。

- 5 11. 塩化エチレン、トルエン、テトラヒドロフランおよび 1, 4-ジオキサンから選ばれる少なくとも一種の溶媒中で行うことを特徴とする、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の製造方法。

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用)

VIII-5-1	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て(規則4.17(v)及び51の2.1(a)(v)) 氏名(姓名)	本国際出願 に関し、 住化ファインケム株式会社 は、本国際出願の請求項に記載された対象が以下のよう に開示されたことを申し立てる。
VIII-5-1(i)	開示の種類:	刊行物
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2003年 09月 24日 (24. 09. 2003)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	新規多機能性チオウレア誘導体を用いた触媒的求核付 加反応の開発
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	社団法人日本薬学会化学系薬学部会主催 第29回 反 応と合成の進歩シンポジウム 発表要旨集 第12-13 頁
VIII-5-1(i)	開示の種類:	その他 インターネット
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2003年 09月 30日 (30. 09. 2003)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	URL (要旨) http://pubs.acs.org/cgi-bin/abstract. cgi/jacsat/2003/125/i42/abs/ja036972z.html
VIII-5-1(i)	開示の種類:	その他 インターネット
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2003年 09月 30日 (30. 09. 2003)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	URL (全文html版) http://pubs.acs.org/cgi-bin/art icle.cgi/jacsat/2003/125/i42/html/ja036972z.html
VIII-5-1(i)	開示の種類:	その他 インターネット
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2003年 09月 30日 (30. 09. 2003)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	URL (全文PDFファイル版) http://pubs.acs.org/cgi- bin/article.cgi/jacsat/2003/125/i42/pdf/ja036972 z.pdf

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用)

VIII-5-1(i)	開示の種類:	その他 インターネット
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2003年 09月 30日 (30.09.2003)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	URL (Supporting Information) http://pubs.acs.org/subscribe/journals/jacsat/supinfo/ja036972z/ja036972zsi20030801_014427.pdf
VIII-5-1(i)	開示の種類:	その他 口頭発表
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2003年 10月 20日 (20.10.2003)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	新規多機能性チオウレア誘導体を用いた触媒的求核付加反応の開発
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	〒502-0817 岐阜県岐阜市長良福光2695-2 長良川国際会議場 社団法人日本薬学会化学系薬学部会主催 第29回 反応と合成の進歩シンポジウム
VIII-5-1(i)	開示の種類:	刊行物
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2003年 10月 22日 (22.10.2003)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	Journal of the American Chemical Society, Vol. 125, No. 42, 2003, 12672-12673
VIII-5-1(v)	本申立ては、次の指定国のためになされたものである。:	すべての指定国

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C269/06, 271/14, C07F9/36, 9/58, 9/655, 9/6553,
C07B53/00//C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C269/06, 271/14, C07F9/36, 9/58, 9/655, 9/6553,
C07B53/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	TAKEMOTO, Yoshiji et al., Enantioselective Aza-Henry Reaction Catalyzed by Bifunctional Organocatalyst, Organic Letters, 2004, Vol.6, No.4, pages 625 to 627	1-11
A	WO 03/045937 A1 (F-HAFFMANN-LA ROCHE AG.), 05 June, 2003 (05.06.03), & EP 1453825 A1 & US 2003/229121 A1	1-11
A	TOMMASINO, M. Lorrnine et al., Asymmetric hydrogenation of enamides with catalysts containing chiral thiourea ligands, Tetrahedron Asymmetry, 2000, Vol.11, No.24, pages 4835 to 4841	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 December, 2004 (01.12.04)

Date of mailing of the international search report
28 December, 2004 (28.12.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C269/06, 271/14, C07F9/36, 9/58, 9/655, 9/6553, C07B53/00 // C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C269/06, 271/14, C07F9/36, 9/58, 9/655, 9/6553, C07B53/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	TAKEMOTO, Yoshiji et al., Enantioselective Aza-Henry Reaction Catalyzed by Bifunctional Organocatalyst, Organic Letters, 2004, Vol.6 No.4, p.625-627	1-11
A	WO 03/045937 A1 (F-HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2003.06.05 & EP 1453825 A1 & US 2003/229121 A1	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.12.2004

国際調査報告の発送日

28.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂裕司

4 H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	TOMMASINO, M. Lorrainine et al., Asymmetric hydrogenation of enamides with catalysts containing chiral thiourea ligands, Tetrahedron Asymmetry, 2000, Vol.11 No.24, p.4835-4841	1-11